



TITLE:

泌尿器科領域におけるホルモン・
高分子担体複合体の研究 --特に前
立腺癌治療への応用--

AUTHOR(S):

山中, 英寿

CITATION:

山中, 英寿. 泌尿器科領域におけるホルモン・高分子担体複合体の研究
--特に前立腺癌治療への応用--. 泌尿器科紀要 1983, 29(12): 1579-1586

ISSUE DATE:

1983-12

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/120314>

RIGHT:

泌尿器科領域におけるホルモン・高分子担体複合体の研究

—特に前立腺癌治療への応用—

群馬大学医学部泌尿器科学教室（主任：志田圭三教授）

山 中 英 寿

STUDIES ON HORMONE-POLYMER COMPOSITES
IN UROLOGICAL FIELD

—ITS APPLICATION FOR PROSTATIC CANCER THERAPY—

Hidetoshi YAMANAKA

From the Department of Urology, School of Medicine, Gunma University

(Director: Prof. K. Shida)

Our studies on the application of hormone-polymer composites in urological field are discussed in this review.

We first studied the modes of *in vivo* and *in vitro* release of testosterone from vinyl polymer-testosterone composites prepared by radiation-induced polymerization. It was ascertained by our group that *in vivo* and *in vitro* release of testosterone from biodegradable copolyptide-testosterone composites as well as vinyl polymer composites was well controlled. Using this system, we were successful in preparing a testicular prosthesis, which was made of vinyl polymer-testosterone composites and was ascertained to release testosterone constantly for a long period in the dose range of clinical usage. We also applied this sustained release drug delivery system to the method of administration of an LH·RH agonist, which was one of the best therapeutic drugs for androgen dependent prostatic cancer. Sustained release of the LH·RH agonist in the dose range of clinical usage over a period of several months from copolymer-LH·RH agonist composites was confirmed in both male rats and in prostatic cancer patients.

Prostatic cancer cells contain a major secretion protein (α -protein or estramustine-binding protein) and estramustine has a high affinity for α -protein. Therefore, we examined the effect of an estramustine-microsphere containing anticancer drugs, namely, the missile therapy for prostatic cancer. The missile therapy should open the way to specific and selective chemotherapy for prostatic cancer.

Key words: Hormone-polymer composites, vinyl polymer-testosterone composites, Copolyptide-testosterone composites, LH·RH agonist-polymer composites, Missile therapy

は じ め に

近年、高分子化学の進歩にともない薬物と高分子化合物との複合体という新しい剤形の検討が進められている。高分子担体の種類と性状を選択すれば当該薬物

の放出を任意に調節することも可能である。このような特性を利用し、薬物の副作用軽減、投与法の改善ならびに生物学的利用効率の向上を計るべくさまざまな試みがなされており、制癌剤・マイクロカプセルによる drug delivery system もそのひとつである。いっ

ばう、薬物・高分子化合物複合体の徐放性ないし放出調節という特性を利用すれば、微妙な協同環境にある内分泌調節機序の解明もまた可能であろう¹⁾。

著者はこのような見解のもとに、数年来ホルモン・高分子担体複合体について基礎的検討を進めてきた。本稿においては著者の研究グループの成果を中心に高分子担体複合体の薬理学的特性を解説、あわせて前立腺癌に対する新しい剤形開発について述べる。

薬物・高分子担体複合体の薬化学

薬物・高分子担体複合体からの薬物の放出率は、①高分子側、②薬物側のほか③生体側の各因子の相関において決定されるが、そのなかでも影響力の大きなものは高分子の親水性と生体内分解性である。従来、担体としては寒天やセルロース誘導体などの天然高分子が用いられていた。親水性が大きく、かつ生体内分解性も強いいため、薬物徐放性の効果はえられていない。しかしながら、最近ではポリペプチド重合にて親水性や生体内分解性を調節することが可能となってきた。著者の研究グループにおいては、N-カルボキシ- α -アミノ酸無水物 (NCA) の重合体を用い検討を進めてきた。 β -benzyl-L-aspartate N-carboxyanhydride (β -bz L-Asp NCA) と γ -methyl-L-glutamate NCA (γ -Me L-Glu NCA) とをジクロロエタンに溶解、得られた重合体 (コポリペプチド) を粉末化した後に各種ホルモン剤を添加、真空 (10^{-3} mmHg) 環境裡で加圧 (200 kg/cm^2) 成形したものである²⁾。

いっぽう、天然・生体系高分子が親水性や生体内分解性の点で薬物徐放能に限界があるとの見地から、生体内非分解性高分子の利用とその加工技術の開発が進められている。徐放性抗癌剤カプセルなどはその1例である¹⁾。著者の研究グループは低温で結晶化しにくく、容易に安定な過冷却状態となるビニール系モノマーを母材とし、低温下放射線重合反応にてえられた薬物・ポリマー複合体を用い基礎的検討を進めている。すなわち、単一または2種のモノマーをアンプル内に注入、真空、超低温 (液体窒素) 環境下で各種ホルモン剤を添加、混和した後、 -78°C 冷却下で ^{60}Co 線源を用い γ 線 1×10^6 rads 照射をおこなう。得られた複合体はきわめて硬く、収納アンプルにより希望の形態のものをうることができる。放射線重合法では反応促進剤の添加不要、また、低温処理のためホルモン活性の低下もみられず、理想的な方法である³⁻⁵⁾。

生体内非分解性高分子担体複合体からのテストステロン放出

In vitro 放出と *in vivo* 放出との相関： 生体内において所定の条件でテストステロンを放出するポリマー複合体を求めて、まず予備的検討を進めた。図は素材単一のビニールポリマー複合体からの *in vitro* テストステロン放出挙動を示したものであるが、ほかの高分子化合物と同様 *in vitro* 放出率は親水性と強い相関を示している (Fig. 1)⁶⁾。生体内にテストステロン・ポリマー複合体移植時にみられるテストステロン放出動態には、担体側因子、薬物側因子のほかに生体側因子の影響が加わり、*in vitro* 放出挙動と *in vivo* 放出挙動とが必ずしも一致をみないことも考えられる。まず、さきの *in vitro* 検討で最低の放出率を示した 2G を中心に各種のポリマー、コポリマー複合体を作製、ラット皮下移植による *in vivo* 放出率と溶出試験による *in vitro* 放出率とを比較検討、Fig. 2 の成果を得た。両者の間には密接な相関があり *in vitro* における放出率から *in vivo* における放出率を予測しうることも、また、モノマー構成比率を調節することにより所要の放出率がえられることを示している (Fig. 2)⁶⁾。

ラット皮下移植時にみられた徐放性効果： テストステロン・ビニールポリマー複合体からの徐放性を再確認するためラットを用い検討を進めた。テストステロン 150 mg を含む組成 PST/2G (10/90) の硬い円盤状錠剤 (径 8 mm, 厚さ 6 mm) で溶出試験で 1

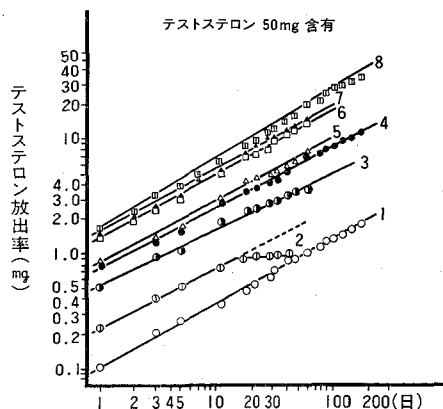
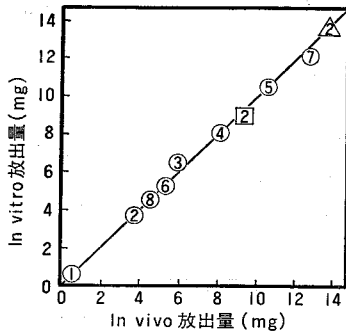


Fig. 1. 各種テストステロン・ビニールポリマー複合体よりのテストステロン *in vitro* 放出⁶⁾

各ポリマーの親水性の強さは、8(14G) > 7(9G) > 6(HEMA) > 5(4G) > 4(TMPT) > 3(GMA) > 2(NPG) > 1(2G) の順であり、*in vitro* 溶出試験による複合体からのテストステロン放出率は担体ポリマーの親水性の強さと相関する。



○…30日，□…60日，△…90日間処理

Fig. 2. 各種テストステロン・ビニールコポリマー複合体よりのテストステロンの放出（テストステロン含有量 150 mg）… *in vitro* 放出と *in vivo* 放出との相関²⁾

（備考）各種コポリマーの組成：1…2G (100%)，2…2G/14G (80/20)，3…2G/14G (50/50)，4…2G/14G (20/80)，5…14G (100)，6…2G/HEMA (50/50)，7…2G/M9G (50/50)，8…2G/NVP (80/20)

In vivo 放出量：成熟去勢雄ラット背部皮下にテストステロン複合体ペレットを移植。30日後（○），60日後（□）ならびに90日後（△）に取り出して残存テストステロン量を測定，当初の 150 mg との差をもって *in vivo* 放出量とした。

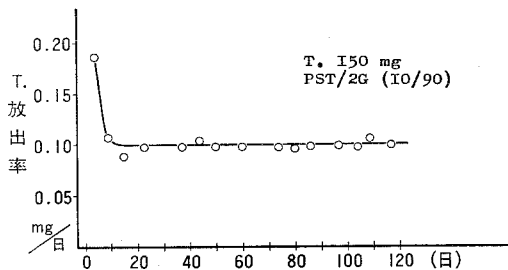


Fig. 3. テストステロン (T.) ポリマー複合体からの *in vitro* 放出率の経時的変化

日 1 mg の *in vitro* 放出が確認されたものである (Fig. 3)²⁾。Wistar 系成熟去勢雄ラット背部皮下に 2

（脚註）

2G: diethylene glycol dimethacrylate
NPG: nepentyl glycol dimethacrylate
GMA: glycidyl methacrylate
TMTP: trimethylenpropane trimethacrylate
4G: polyethylene glycol #200 dimethacrylate
HEMA: 2-hydroxyethyl methacrylate
9G: polyethylene glycol #400 dimethacrylate
14G: polyethylene glycol #600 dimethacrylate
NVP: N-vinyl-2-pyrrolidone
PST: polystyrene

ヶ移植，2週，4週，8週，52週後に剖殺し，前立腺腹葉重量と血清ホルモン値の変動について検討したところ 1 年間にわたるテストステロン徐放性効果を確認することができた。すなわち，血清テストステロン値は去勢レベル (0.28 ng/ml) から 2 週後には 4.2 ng/ml と上昇，正常化し，1 年後においてもなお 1.0 ng/ml 程度の維持がみられている。いっぽう，去勢にて萎縮した前立腺は 2 週後早くも顕著な肥大発育を示し，しかも 1 年後においてもなお，十分な発育状態を維持していた (Fig. 4)²⁾。

生体内非分解性高分子担体複合体の臨床応用

テストステロン放出能を有する義睪丸：高度のアンドロゲン欠乏症例に対する補給療法として，現在油溶 testosterone depot 剤投与がおこなわれている。デポ化とはいえ，その効果持続は 3 週程度にすぎない。数年の長きにわたる補給を必要とする症例も多く，新しい剤形が要望されている。前項記載のごとく，著者はラット実験においてテストステロン・ビニールポリマー複合体を移植，1 年あまりにわたりテストステロンを放出させることに成功している。そこで臨床応用の予備的手段としてテストステロン放出能を付与した義睪丸を作製，成熟去勢雄家兎皮下に移植，ホルモン動態の検討をおこなった。義睪丸はテストステロン 3 g 含有，ポリマー組成 2G/14G (80/20) の卵型 (35 × 25 mm) で，テストステロン *in vitro* 放出 1 日 2.4 mg と確認されたものである。移植後の血清テスト

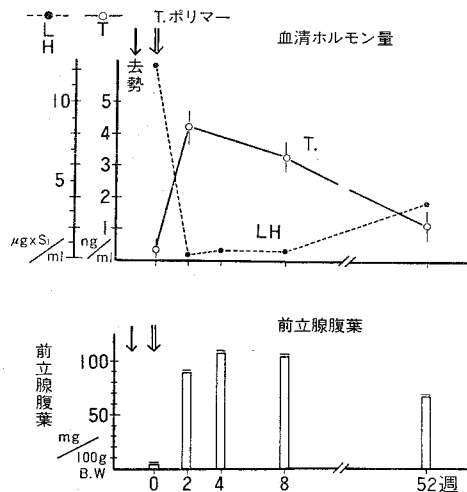


Fig. 4. テストステロン・ポリマー複合体を移植された成熟去勢雄ラットの前立腺腹葉重量と血中ホルモン量の経時的推移 (polystyrene/2G (10 : 90), T. 150 mg × 2)

テロン濃度の経時的推移は Fig. 5 に示すごとくである。1 週後より30週の長きにわたり一定レベルの維持がみられている (Fig. 5)⁸⁾。今回、試作された義睾丸は美容形成的の目的にくわえ、テストステロン補給という面をもあわせ持ったものである。成人男子テスト

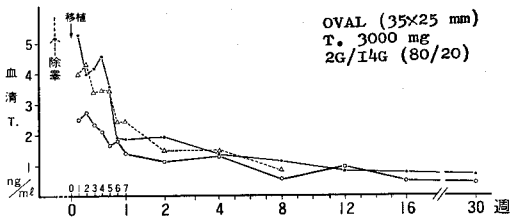


Fig. 5. 義睾丸 (テストステロン・ビニールポリマー複合体) 移植後の成熟去勢雄家兎血清テストステロン値の経時的推移⁸⁾

(備考) テストステロン量 3g, 担体組成 2G/14G (80/20), 卵型 (35×25 mm)

テストステロン *in vitro* 放出は当初 1.25 mg/日と高いが、その後しだいに低下。10日以後300日の間は0.4 mg/日と一定レベルであった。

テロン生産量は1日5 mg をこえていることから、とりあえず *in vitro* 放出率1日2 mg のものを作製、両側除睾をうけた睾丸腫瘍症例に移植した。その成果については改めて報告する。

LH-RH アナログ・高分子担体複合体: 前立腺癌に対しては従来から合成エストロゲン剤を主体とする抗男性ホルモン療法が広くおこなわれている。エストロゲン剤の制癌効果にはみるべきものがあるが、副作用としての心血管系障害頻発のためか、十分な延命効果がえられず、欧米ではエストロゲン剤投与を回避する風潮さえみられている。これに代るものとして、直接的抗前立腺作用をもつ酢酸クロルマジノンなどのアンチアンドロゲン剤が用いられている。副作用が少ないとはいえ、ステロイド剤であり、肝障害をもつ症例への適用はさけなければならない。ここで新しく登場してきたのが long-acting LH・RH agonist である。著者は Leuprolide ((D-Leu⁶, des-Gly-NH₂)¹⁰) LH・RH ethylamide) 20 mg, 1日1回皮下注射、または持続皮下注入投与を22例に試み、少なくとも中

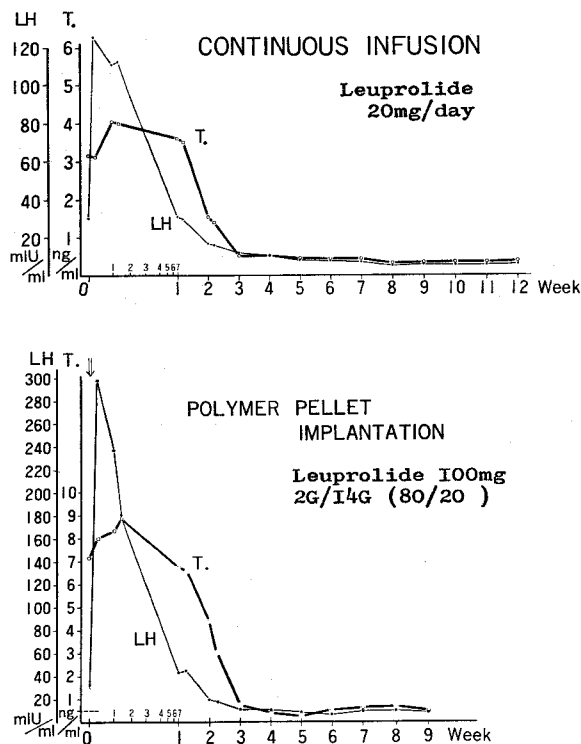


Fig. 6. LH・RH アナログ剤 (Leuprolide)・ビニールポリマー複合体皮下移植時にみられる血清 LH と T の変化—持続皮下注入時との比較

(備考) 上段…1日20 mg の割合で連続皮下注入
下段…*in vitro* 放出1日2 mg

等量エストロゲン剤投与に匹敵する制癌効果をえている²⁾。血清ホルモン値の経時的推移などからして、過剰刺激に続発する下垂体の疲弊ならびにレセプター・レベルにおける間細胞アンドロゲン生合成阻害を介する薬物的去勢効果によるものと考えられている。本剤の特徴は副作用皆無であり、心不全、肝障害をもつ症例にも心配することなく投与しうることである。本剤はペプチドホルモンで水溶製剤として連日皮下注射投与が必要である。数年の長きにわたる治療を必要とする前立腺癌対策としては妥当ではなく、徐放性を示す剤形開発が考慮されなければならない。

まず、試みとして 2 G/14 G (80/20) を担体とし Leuprolide 100 mg を含有するビニールポリマー複合体を作製 (*in vitro* 放出 1 日 2 mg)，5 例の前立腺癌症例に投与、制癌効果の検討をおこなっている。複合体腹腔皮下移植後にみられる血清ホルモン値変動パターンは持続皮下注入時とまったく同一であり、3 週間後にはテストステロン値は去勢レベル以下に低下し、同時に前立腺癌病巣の顕著な萎縮も観察されている。今後は生体内分解性高分子担体複合体について研究を進めてゆきたいと考えている (Fig. 6)。

生体内分解性高分子担体複合体からの テストステロン放出

今まで述べてきたビニール複合体移植にあっては、ホルモン放出終了後、高分子担体を取り出さなければならない。臨床の実際としては高分子担体も同時に分解、吸収されてしまうことが理想である。このような見解のもとに、著者はさきに記載した加圧法によりテストステロン・ポリペプチド複合体を作製、ホルモン放出ならびに担体分解性について検討を進めた。テストステロン 50 mg 含有、 β -benzyl-L-aspartate N-carboxyanhydride (β -bz L-Asp NCA) と γ -methyl-L-glutamate NCA (γ -Me L-Glu NCA) とを重合せしめた径 6 mm の硬い円盤状ベレットである。まず、素材となる β -bz L-Asp NCA/ γ -Me L-Glu NCA の組成比率とテストステロン放出率との関係について検討、次のような所見をえている (Fig. 7)²⁾。

①生体内分解率は素材単味の場合がもっとも低く、混合比を増すにしたがいしだいに増加し、50/50 の時に最大となる (60 日間で 24 % 分解)。

②生体内分解率と *in vivo* 放出率との間にはほぼ正の相関がみられるが、*in vitro* 放出率とは逆相関を示す。

③テストステロン *in vivo* 放出は常に *in vitro* 放出をうまわっており、しかも両者の比は素材組成比に

より異なり *in vitro* 放出率をもって *in vivo* 放出を推定することはできない。

以上の所見は生体内非分解性担体複合体にはみられなかった現象であり、生体内分解性担体複合体研究の複雑さを改めて痛感した。

成熟去勢雄ラットの副性器を十分に肥大発育させるためにはテストステロン製剤 0.2 mg 連日皮下注射投与が必要である。上記の成果からみると組成 β -bz L-Asp/ γ -Me L-Glu (50/50) のものが最適の *in vivo* 放出を示している (60 日間で 15 mg \equiv 1 日 0.25 mg)。そこで、この複合体を成熟去勢雄ラット背部皮下に移植、7, 30, 60, 90 日と経時的に剖殺し、担体分解率、テストステロン *in vivo* 放出率ならびにラット血清テストステロン値について再検討をおこなってみた (*in vitro* 放出は別個に検討)。複合体ベレット移植後 7 日間はテストステロン *in vivo* 放出はかなり大量であったが、以後 90 日の長きにわたり 1 日 0.2 mg とほぼ一定した放出がみられており、また、血清テストステロン値も 7 ng/ml と一定レベルの維持が観察された (Fig. 8)²⁾。現在、LH・RH アナログ剤、Leuprolide についても検討を進めており、その成果については改めて報告する予定である。

抗前立腺作用薬物・高分子担体複合体 の前立腺癌への応用

各種薬物・高分子担体複合体を用いての針拘置療法：進行性前立腺癌に対し最近 Estracyt (Estramustine phosphate) の有効性が報告されている。本剤は estradiol-17 β phosphate の C₃ 位に nitrogen mustard をカルバミール結合させたもので、前立腺内に取り込まれた後、両者に分離して抗前立腺作用効果をあらわすものと考えられている。一般には経口投

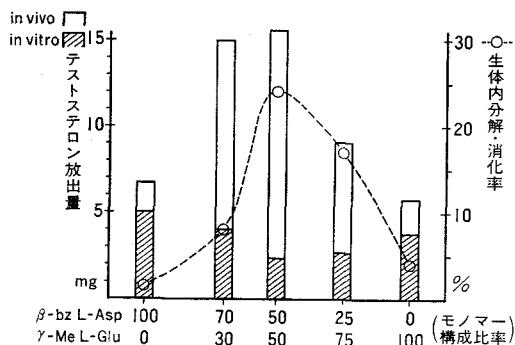


Fig. 7. テストステロン・コポリペプチド複合体の生体内分解性とテストステロン放出動態 (T. 50 mg, 60 日間処理)
—モノマー構成比率との関係—

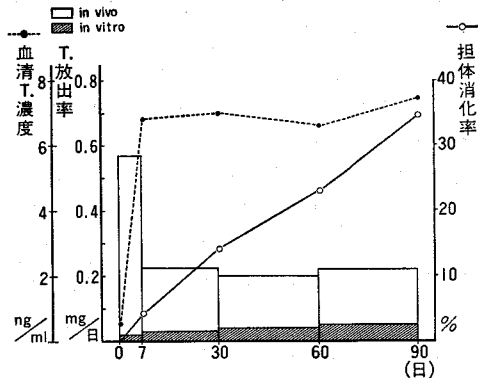


Fig. 8. テストステロン (T.)・コポリペプチド複合体 (T. 50 mg) 去勢雄ラット移植-複合体よりの T. 放出率, 血清 T. 濃度ならびにコポリペプチド担体生体内消化率の経時的変化—

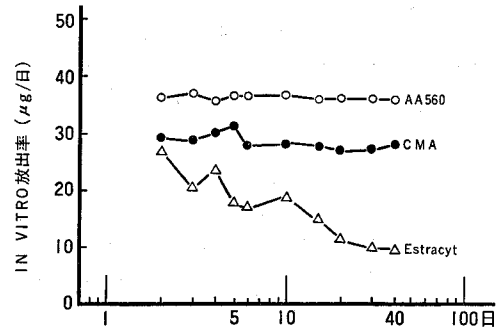


Fig. 9. コポリマー複合体からの各種抗前立腺作用薬剤の *in vitro* 放出 (2 G/14 G (80 : 20) 薬剤 2 mg)

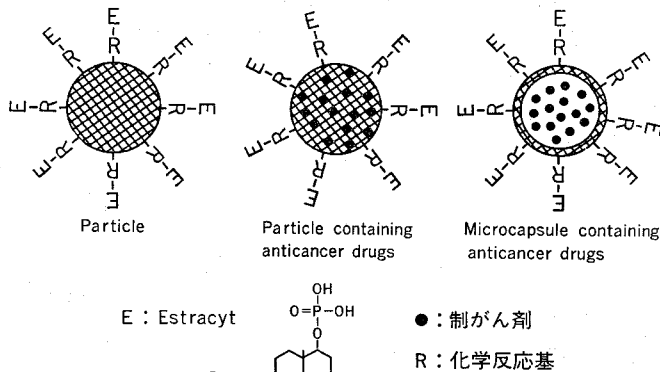


Fig. 10. 前立腺癌ミサイル療法のための Estracyt・高分子ポリマー複合体微粒子

与がおこなわれているが、前立腺癌病巣内に直接注入すれば少量で十分な制癌効果を示すことも考えられる。同様のことが直接的抗前立腺作用を有する酢酸クロルマジノン (CMA) や AA560 (N-(2-chloromethyl-2-hydroxy-propionyl)-3, 4, 5-trichloroaniline) でも考えられる。著者が作製した拘置針は径 0.8 × 長さ 3 mm の硬いビニールポリマー (2G/14G, 80/20) で各薬物 2 mg を含有しており *in vitro* 溶出試験で40日以上にわたる薬物放出が確認されている (Fig. 9)。今後、薬物としては制癌剤、担体としては生体内分解性高分子の検討が必要であろう。

前立腺癌ミサイル療法の開発： 制癌剤の開発は近年めざましいものがあり、手術療法、放射線療法とならんで癌治療の3本柱となっている。しかしながら現在広くおこなわれている制癌剤投与方法では薬物を癌病巣に集中させることはできず、したがって副作用も強

い。そこで癌病巣に選択的に集中させようとする試みが各分野において精力的に進められている。制癌剤選択的動脈内注入療法もこの範疇に入る治療法である。しかしながら動注療法の適応は限局性癌病変であり、多発性転移病巣に対しては無効である。癌の生物学的特性を利用し制癌剤を癌病巣に集中させる真の特異的化学療法の確立が要望されている。

前立腺サイトゾール内には 5 α -DHT に特異的親和性をもつ受容体蛋白のほかにはさまざまなステロイドホルモンと非特異的結合を示す α -protein (prostatein; estramustine binding protein, EMBP ともいう) を大量保有している。その生理学的意義は十分にはあきらかにされてはいないが、Estracyt ラット投与実験において、前立腺細胞内に選択的に取り込まれた Estracyt が estramustine, estromustine の形で α -protein と結合し、細胞内に長期間保持されることが

確認されている¹⁰⁾。また，誘導ミサイルとして Estracyt を結合したビニール・ポリマー微粒子 (0.1~1.0 μ) を静注投与する時，ミサイルの標的である α -protein をめざしてポリマー微粒子が前立腺細胞内に取り込まれるという現象もみられている。

前立腺は癌化してもなお，アンドロゲン依存性を保有している。誘導ミサイルとして Estracyt を有し，しかも制癌剤を内蔵する微粒子を用いるならば転移癌症例においても画期的な制癌効果を期待することができよう。本研究は現在ようやく緒についた状態にすぎない。制癌剤の選択，生体内分解性高分子カプセルの開発など解明するべき問題は多いが，前立腺癌の生物化学的特性を利用した本療法の確立は癌化学療法の新しい一分野をひらくものであろう (Fig. 10)。

ま と め

雄性動物性機能調節におけるフィードバック機構の解明は雌動物のそれにくらべるときわめて不十分なものである。著者はアンチアンドロゲン剤の上位中枢を介する間接的抗前立腺作用のメカニズム解明の意図もかねて，視床下部におけるステロイド代謝酵素ならびに受容体蛋白の検討を進め，さらに脳固定装置を用い各種アンチアンドロゲン剤の脳内移植実験を試みてきた¹¹⁾。ステンレス管を用い微量のホルモン結晶を送入するという従来の手技では放出量算出はできず，解析に限界を感じていた。脳内に植えこまれた薬物を所期の条件で放出させる drug delivery system が必要である。幸いにもこの方面ですぐれた研究成果をあげておられた原研，嘉悦博士の協力をうることができた。これが本研究の発端である。

検討が進むにしたがい，臨床要求から前立腺癌臨床への応用が試みられるようになってきた。著者の経験からすれば抗男性ホルモン療法における単一薬物としては LH・RH アナログ剤がもっともすぐれている。副作用皆無，しかも中等量エストロゲン剤投与に匹敵する制癌効果がえられており，第一選択薬として賞用するべきものである。残念ながら水溶製剤で1日1回皮下注射が必要というハンディがある。著者らは現在徐放性剤形の検討を進めており，3~4週に1回生体内分解性ベレット植えこみという新技術が開発されるならば，前立腺癌治療に大きな福音となるであろう。

前立腺癌の臨床においてもひとつ考慮するべきは転移癌病巣対策である。癌病巣の生物学的特性を利用し，有効な制癌剤を選択的に送り込む，いわゆるミサイル療法があげられる。制癌剤を内蔵したマイクロカプセルの表層に誘導ミサイルとして Estrasyt を結

合せしめたものを用いるのも1法であるが，今後は prostatic acid phosphatase (PAP) や prostatic specific antigen (PA) のモノクローナル抗体についても検討を進めてゆきたい。

本研究は日本原子力研究所高崎研究所第3開発嘉悦勲室長，群馬大学医療短期大学部病理鈴木慶二教授との共同研究であり，実験動物血清ゴナドトロピン測定は群馬大学内分泌研究所ホルモン測定センター若林克己教授の御協力によるものである。

本論文は1982年度北関東医学会総会同窓会推薦講演の内容に加筆したものである。本研究に要した経費の一部は文部省科学研究補助および厚生省がん研究助成金によるものである。

文 献

- 1) 嘉悦 勲・山田明夫：徐放性機能を有する高分子とその応用。化学の領域 増刊 135: 173~184, 1982
- 2) Asano M, Yoshida M, Kaetsu I, Nakai K, Yamanaka H, Yuasa H, Shida K, Suzuki K and Oya M: Biodegradable random copolypeptides of β -benzyl-L-aspartate and γ -methyl-L-glutamate for the controlled release of testosterone. Makromol. Chem., in press.
- 3) Yoshida M, Kumakura M and Kaetsu I: Drug entrapment for controlled release in radiation-polymerized beads. J Pharm Sci 68: 628~631, 1979
- 4) Yoshida M, Asano M, Kaetsu I, Nakai K, Yamanaka H, Suzuki K, Shida K and Suzuki K: In vivo release of testosterone from protein-vinyl polymer composites. Biomaterials 3: 204~208, 1982
- 5) Yoshida M, Asano M, Kaetsu I, Nakai K, Yamanaka H, Shida K and Suzuki K: In vivo release of testosterone from hydrophobic-hydrophilic copolymer composites. in long term delivery system. Polymer J 14: 941~950, 1982
- 6) Yoshida M, Asano M, Kaetsu I, Nakai K, Yamanaka H, Suzuki K and Shida K: In vitro and in vivo correlation of subcutaneous release of testosterone from vinyl polymer composites. Biomaterials 4: 33~38, 1983

- 7) 中井克幸・山中英寿：放射線重合法を用いたステロイドホルモンの徐放性投与の研究. 北関東医学 **33** : 171~177, 1983
 - 8) 中井克幸・山中英寿：放射線重合法を用いたステロイドホルモンの徐放性投与の研究 (続報) 北関東医学, 投稿中
 - 9) Yamanaka H, Makino T, Yajima H, Saruki K and Shida K: The efficacy of (D-Leu⁶-des Gly-NH₂¹⁰-) LHRH ethylamide against prostatic cancer, *The Prostate*, in press
 - 10) Yamanaka H, Imai K, Yuasa H and Shida K: Mechanism of retention of Estramustine in the rat prostate and results of a clinical trial of Estracyt in Japan. *The Prostate Suppl I* : 95~102, 1981
 - 11) 山中英寿：アンドロゲン受容体拮抗薬剤. 代謝 **19** : 1405~1412, 1982
- (1983年7月13日迅速掲載受付)